



Gregor Dürrenberger¹, Jürg Fröhlich² / Juni 2016

Kommentar zu:

Report of Partial Findings from the National Toxicology Program Carcinogenesis Studies of Cell Phone Radiofrequency Radiation in Hsd: Sprague Dawley® SD rats (Whole Body Exposures)

Autoren: Michael Wyde, Mark Cesta, Chad Blystone, Susan Elmore, Paul Foster, Michelle Hooth, Grace Kissling, David Malarkey, Robert Sills, Matthew Stout, Nigel Walker, Kristine Witt, Mary Wolfe, John Bucher
Institution: US National Toxicology Program (NTP)
Link: <http://biorxiv.org/content/early/2016/05/26/055699>
Jahr: 2016 (26. Mai)
Anmerkung: nicht im Sinn eines Journal Artikels peer-reviewed

Kontext

Die Frage, ob Mobilfunkstrahlung das Krebsrisiko erhöhen kann oder nicht, ist wissenschaftlich noch nicht entschieden. Die internationale Krebsforschungsagentur der Weltgesundheitsorganisation WHO, die IARC, ist in einer breit angelegten Bewertung 2013 zum Schluss gekommen, dass Hochfrequenzstrahlung „möglicherweise“ kanzerogen ist (dazu auch ein KLS/FSM-Kommentar.³)

Die Beurteilung der IARC stützte sich wesentlich auf zwei Aspekte: erstens, dass aus Tierversuchen keine oder kaum Hinweise auf eine krebsfördernde Wirkung von Hochfrequenzstrahlung vorliegen (in der Sprache der IARC: inadäquate Hinweise) und zweitens, dass epidemiologische Studien zur Langzeitnutzung von Mobiltelefonen limitierte Hinweise auf ein erhöhtes Risiko liefern, und zwar für 2 Tumorarten (Gliome, Hörnervtumore).

Die hier kommentierte NTP-Studie mit Labornagern fand einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Mobilfunkstrahlung und 2 Tumorarten (Gliome, Schwannome des Herzens) und könnte damit die (damalige) IARC-Beurteilung zu Tierversuchen (inadäquate Hinweise) verändern.

¹ FSM

² FSM und Fields at Work GmbH

³ http://www.emf.ethz.ch/fileadmin/redaktion/public/downloads/3_angebot/wissensvermittlung/komment_infobl_broch/20110601_Medienmitteilung_KLS_FSM_d.pdf.



Studie

Es handelt sich um die bislang grösste Tierstudie, die vom NTP je durchgeführt wurde. Die Kosten beliefen sich auf insgesamt über 25 Mio. Dollar. Untersucht wurde die Frage, ob Mobilfunkstrahlung das Krebsrisiko bei Ratten und Mäusen erhöht. Im hier kommentierten Bericht sind die für die Öffentlichkeit wichtigsten Resultate dargestellt. Sie betreffen Ergebnisse der Rattenexperimente.

Exponiert wurden die Ratten mit 900 MHz GSM und CDMA (letzteres ist ein Signal, das dem europäischen UMTS ähnlich ist), die Mäuse – um eine vergleichbare Feldverteilung in den Tieren zu erhalten – mit 1900 MHz GSM und CDMA. Die Tiere wurden in Echo-kammern am ganzen Körper befeldet. Der Vorteil dieser Expositionsart ist, dass sich die Nager frei bewegen können und nicht, wie das bei Resonatoren der Fall ist, zur Bestrahlung fixiert werden müssen. Die Expositionen (in SAR) betragen 0 (Kontrollbedingung), 1.5, 3 und 6 W/kg. Die Feldstärken wurden dem Wachstum der Tiere angepasst (je nach Grösse absorbieren die Tiere bei gegebener Frequenz die Strahlung unterschiedlich effizient), um über die ganze Laufzeit der Versuche möglichst konstante Bedingungen zu haben.

Bei der Exposition handelte es sich um eine lebenslange. Die Tiere wurden bereits im Mutterleib ab dem 5. Tag nach der Befruchtung bestrahlt. Am 21. Tag wurden die Jungtiere abgestillt und in Gruppen à 90 Tieren gehalten. Insgesamt wurden 8 Gruppen gebildet, pro Expositionsbedingung (0, 1.5, 3 und 6 W/kg) je eine männliche und eine weibliche Gruppe. Ab dem 35. Tag wurden diese Gruppen in Kleingruppen von je 3 Tieren aufgeteilt.

Die Bestrahlungsdauer mit den Mobilfunksignalen wurde in einem 10 Minuten on/off Rhythmus während 18 Stunden pro Tag, 7 Tage die Woche durchgeführt. Die kumulierte Exposition während 24 Stunden betrug damit 9 Stunden. Die Haltungsbedingungen der Tiere entsprachen allen Laborstandards.

Dargestellt sind im Bericht die Resultate zu zwei Tumorarten und deren Vorstufen: Gliome (Tumore des Hirngewebes) und Schwannome (Tumore der peripheren Nervenscheiden). Die zwei Tumorarten sind miteinander verwandt: es handelt sich um Zellen, welche die Nerven stützen und schützen. Sie werden im zentralen Nervensystem als Glia-Zellen bezeichnet, im peripheren Nervensystem als Schwann-Zellen.

Die histopathologischen Analysen wurden teilverblindet gegenüber den Expositionsbedingungen von drei verschiedenen Expertengruppen unabhängig voneinander vorgenommen und dann abgeglichen. Es scheint, dass es sich bei den Gliomen und Schwannomen um die einzigen positiven Befunde der Experimente handelt. Die Daten zu anderen Tumorarten sind noch nicht publiziert. Die Berichterstattung ist deshalb (noch) unvollständig.

Ergebnisse

Die Expositionen hatten keinen Einfluss auf die Entwicklung der Föten und auf die Geburt, ausser einem leicht geringeren Gewicht der Jungtiere, insbesondere in der höchsten Expositions-kategorie (6 W/kg). Nach dem Abstillen wurden keine Gewichts-differenzen mehr verzeichnet.

Am Ende des zweijährigen Experiments waren die Überlebensraten der männlichen Ratten, in einem weniger ausgeprägten Mass auch der weiblichen, bei den exponierten Tieren höher als bei den Tieren der Kontrollgruppe. In einer Gruppe (6W/kg, CDMA) war diese Differenz statistisch nicht signifikant.

Eine leicht höhere Gliom-Inzidenz (Anzahl Erkrankungen an Gliomen und Vorstufen) wurde bei den exponierten männlichen Tieren beobachtet. Die Fallzahlen waren jedoch gering und die Daten zeigten keine statistische Signifikanz, ausser einem Dosis-Wirkungstrend bei CDMA Signalen (siehe Tabelle 1). Bei den weiblichen Tieren wurden keine bzw. kaum erhöhte Inzidenzen beobachtet.

Ähnliches gilt für die Schwannome des Herzens: leicht erhöhte Fallzahlen bei männlichen Tieren, statistisch nicht signifikant (ausser die höchste Expositionsgruppe bei CDMA), Signifikanz beim Dosis-Wirkungstrend des Schwannoms (Tabelle 2). Schwann-Zellen findet man fast überall im Körper. Die Untersuchung der Tiere hat gezeigt, dass nur die Zellen des Herzgewebes bei männlichen Tieren eine Auffälligkeit zeigten, bei allen anderen Geweben und weiblichen Ratten beobachtete man keine Unterschiede zwischen den Kontrollen und den Expositionsgruppen.

	Control		GSM			CDMA		
	0 W/kg	1.5 W/kg	3 W/kg	6 W/kg	1.5 W/kg	3 W/kg	6 W/kg	
Number examined	90	90	90	90	90	90	90	
Malignant glioma ^{†‡}	0*	3 (3.3%)	3 (3.3%)	2 (2.2%)	0	0	3 (3.3%)	
Glial cell hyperplasia	0	2 (2.2%)	3 (3.3%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	0	2 (2.2%)	

[§] Data presented as number of animals per group with lesions (percentage of animals per group with lesions).

* Significant SAR-dependent trend for CDMA exposures by poly-6 ($p < 0.05$). See appendix B

[†] Poly-6 survival adjusted rates for malignant gliomas were 0/53.48 in controls; GSM: 3/67.96 (4.4%), 3/72.10 (4.2%), and 2/72.65 (2.8%) in the 1.5, 3, and 6 W/kg groups, respectively; CDMA: 0/65.94, 0/73.08, and 3/57.49 (5.2%) for the 1.5, 3, and 6 W/kg groups, respectively.

[‡] Historical control incidence in NTP studies: 11/550 (2.0%), range 0-8%

Tabelle 1: Ergebnisse zu den Gliomen bei männlichen Ratten

	Control		GSM			CDMA		
	0 W/kg	1.5 W/kg	3 W/kg	6 W/kg	1.5 W/kg	3 W/kg	6 W/kg	
Number examined	90	90	90	90	90	90	90	
Heart [†]	0*	2 (2.2%)	1 (1.1%)	5 (5.5%)	2 (2.2%)	3 (3.3%)	6 (6.6%)**	
Other sites [†]	3 (3.3%)	1 (1.1%)	4 (4.4%)	2 (2.2%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	
All sites (total)	3 (3.3%)	3 (3.3%)	5 (5.5%)	7 (7.7%)	4 (4.4%)	4 (4.4%)	7 (7.7%)	

[§] Data presented as number of animals per group with tumors (percentage of animals per group with tumors).

* Significant SAR level-dependent trend for GSM and CDMA, poly 3 test ($p < 0.05$)

** Significantly higher than controls, poly-3 test ($p < 0.05$)

[†] Historical control incidence in NTP studies: 9/699 (1.3%), range 0-6%

[†] Mediastinum, thymus, and fat

Tabelle 2: Ergebnisse zu den Schwannomen bei männlichen Ratten



Interpretation der Autoren

Schwannom: Es wird herausgestrichen, dass die historischen Fallzahlen im Labor (alle bislang durchgeführten Experimente mit männl. Ratten) unter den Kontrollen (also den nicht-exponierten Tieren) im Schnitt 1.3% betragen, mit einer Schwankungsbreite zwischen den Einzelstudien von 0-6%. Die höchste beobachtete Inzidenz des Experiments (bei 6 W/kg und CDMA) liegt damit an der obersten Grenze der registrierten (historischen) Erkrankungsraten von Kontrollen. Die Autoren interpretieren deshalb die Schwannom Befunde als vermutlich expositionsbedingt („is likely the result of whole-body exposures“).

Gliom: Es wird herausgestrichen, dass die historischen Fallzahlen von männl. Ratten unter den Kontrollen im Schnitt 2% betragen, Schwankungen zwischen Einzelstudien 0-8%. Die in der vorliegenden Studie beobachteten Erkrankungsraten liegen damit im Bereich der historischen Raten bei Kontrollen. Die Autoren interpretieren die Gliom Befunde als vermutlich expositionsbedingt („is likely the result of whole-body exposures“).

Überlebensrate: Die relativ tiefe Überlebensrate der Kontrolltiere (28%; historisch: 47%, Schwankung 24-72%) könnte gemäss Autoren ein Grund sein, dass unter den Kontrollen keine erkrankten Tiere zu finden waren. Wenn exponierte Tiere ein höheres Alter erreichen als Kontrollen, dürften sie eine altersbedingte höhere Tumoranfälligkeit zeigen. Das könnte gemäss den Autoren zumindest bei den Gliomen der Fall sein (Daten im Anhang E des Berichts).

Fazit: Die Autoren schlussfolgern, dass die beobachteten erhöhten Inzidenzen von Gliomen und Schwannomen des Herzens bei männlichen Ratten vermutlich durch die Exposition (GSM, CDMA) zustande gekommen sind, wobei die Daten für die Schwannome robuster seien. Keine Auffälligkeiten hätten sich bei weiblichen Ratten gezeigt.

Kommentar

Status des Berichts: Der veröffentlichte Bericht orientiert über ausgewählte Ergebnisse (gefundene Effekte). Die vollständigen Resultate sollen im Laufe des nächsten Jahres veröffentlicht werden. Darin eingeschlossen sind dann auch die Ergebnisse aus den Experimenten mit Mäusen. Eine Gesamtwürdigung des Projekts wird erst dann möglich sein. Der jetzt publizierte Bericht wurde von eingeladenen Experten gelesen und kommentiert, hat aber noch keine wissenschaftliche Begutachtung in einem renommierten Fachjournal hinter sich.

Wissenschaftliche Bedeutung und Qualität: Die vorliegenden Tierexperimente zu Mobilfunkstrahlung und Krebs sind die umfassendsten, die je durchgeführt wurden. Die Experimente sind deshalb – unabhängig von den Befunden – von grossem wissenschaftlichem Belang. Dies auch, weil die Qualität der Studie überdurchschnittlich ist. Es wurden hohe wissenschaftliche und labortechnische Qualitätsansprüche gestellt. Zudem wurde für die Studie eine Expositionsapparatur entwickelt, in welcher sich die Labornager frei bewegen können und die Befeldung trotzdem kontrollierbar bleibt (die Kammern wurden dosimetrisch charakterisiert).

Ergebnisse: Die veröffentlichten Teilresultate sind materiell eher überraschend. Bislang wies das Gesamtbild darauf hin, dass Mobilfunkstrahlung in Tierversuchen keine Effekte produziert. Die NTP-Studie liefert Hinweise, dass dem eventuell nicht so ist. Das „even-



tuell“ will sagen, dass die Interpretation und Bewertung der Daten nicht einfach ist, u.a. aus folgenden Gründen:

- Die Fallzahlen sind klein und liegen unterhalb oder knapp an der Grenze der statistischen Aussagekraft. Die Bedeutung von Zufallsbefunden bleibt offen.
- Die Erkrankungszahlen liegen fast durchwegs im Bereich der „historischen Kontrollen“, das sind in anderen Experimenten beobachtete spontane Erkrankungen von Kontrolltieren.
- Aus diesen Gründen kann man die Hinweise zu den Gliomen als insgesamt recht unsicher bewerten („equivocal evidence“ nach NTP; siehe Anhang 1 hier sowie Anhang G1 des Berichts).
- Die Daten zu den Schwannomen sind robuster und können als Hinweise klassiert werden („some evidence“; siehe Anhang 1 hier sowie Anhang G1 des Berichts).

Fragen: Naturgemäss sind in einem provisorischen Bericht nicht alle Informationen vorhanden, die es für eine umfassende Würdigung braucht, und es werden auch nicht alle Fragen beantwortet, die sich aus der Lektüre ergeben.

Die vermutlich wichtigste Frage betrifft die Bedeutung der kürzeren Lebensdauer der Kontrolltiere im Vergleich zu den exponierten Tieren.

- Zeigten sich bei den Kontrollen primär deshalb keine Tumore (Gliome, Schwannome), weil die Tiere nicht so alt wurden wie die exponierten Nager?
- Sind aus diesen Gründen die zwei im Bericht beschriebenen Tumorarten statistisch auffällig?
- Sind alle anderen Tumorarten deshalb nicht auffällig, weil es unter den Kontrollen Inzidenzen gab?

Ein angefragter Kommentator / Reviewer (Anhang G1 des Berichts) hat die statistischen Berechnungen nochmals durchgeführt unter der Annahme, dass bei den Kontrollen nicht 0% Erkrankungen sondern die „historischen“ ca. 2% (Gliome) bzw. die 1.3% (Schwannome) vorliegen würden. Approximiert hat er das durch je einen Fall (statt Null) pro Kontrollgruppe. Unter dieser Annahme verschwinden die Signifikanzen – allerdings spielt es eine Rolle, welche statistischen Annahmen man dabei den Modellrechnungen zugrunde legt. Je nach dem können Signifikanzen auch bestehen bleiben.

Gegen eine solche Relativierung kann angeführt werden, dass es biologisch auffällig ist, dass gerade Glia-Zellen und Schwann-Zellen Effekte zeigen, das sind dieselben Zellen, die in einigen epidemiologischen Studien zum Mobiltelefongebrauch Hinweise auf erhöhte Tumorrisiken geliefert haben.

Weniger bedeutsam für die Interpretation der Studienresultate, aber wichtig für deren allfällige Verallgemeinerung sind:

- Was bedeutet der Befund, dass die Effekte nur bei männlichen Tieren auftraten und nicht auch bei weiblichen? Bei Menschen etwa sind die geschlechtsspezifischen Erkrankungsraten von Gliomen nur leicht verschieden.



- Was bedeutet die (mutmassliche) Beobachtung, dass die Effekte nur bei Ratten und nicht auch bei Mäusen auftraten?⁴
- Welche Bedeutung hat das Ergebnis, dass nur Schwann-Zellen des Herzens Tumore entwickelten und keine Schwann-Zellen in anderen Geweben?

Zuletzt: es wäre für Aussenstehende hilfreich zu wissen, weshalb keine Positiv-Kontrollen und weshalb die histopathologischen Untersuchungen offenbar nicht voll- sondern nur teilverblindet durchgeführt wurden. Sodann wäre es auch interessant zu erfahren, warum historische Kontrollen anstelle von Käfigkontrollen benutzt wurden und aus welchen Gründen (offenbar) der Trägerfrequenz keine biologische Bedeutung beigemessen wurde.⁵

Allgemeines Fazit

Wissenschaftlich: Es handelt sich um die bislang bedeutendste Tierstudie zum Zusammenhang zwischen Mobilfunkstrahlung und Krebs. Der publizierte Bericht präsentiert Teilergebnisse, die besonders auffällig sind. Er gibt kein Gesamtbild aller Daten. Dieser sog. „reporting bias“ muss bei Würdigungen der Studie berücksichtigt werden. Ende 2017 sollen die Gesamtergebnisse des Projektes als NTP Reports verfügbar sein. Sodann haben die vorgestellten Teilbefunde noch keinen wissenschaftlichen Begutachtungsprozess durchlaufen. Erste peer-reviewed Publikationen (v.a. methodischer Art) werden gegen Ende Jahr erwartet. 4 Manuskripte sollen dazu an wissenschaftliche Journale eingereicht worden sein.

Das Resultat, dass in Tierversuchen Mobilfunkstrahlung das Tumorrisiko erhöht, ist wissenschaftlich überraschend. Die Robustheit des Befunds muss allerdings noch geklärt werden, sowohl methodisch (Einfluss der Kontrollen auf die Ergebnisse), als auch statistisch (die Fallzahlen liegen an der Grenze der Aussagekraft) und biologisch (weshalb nur Ratten und nicht auch Mäuse, weshalb nur Glia-Zellen und Schwann-Zellen, weshalb nur Schwann-Zellen des Herzgewebes und nicht auch anderer Gewebe?). Es gilt deshalb, die wissenschaftsinterne Debatte und die Begutachtungsprozesse abzuwarten. Studienleiter und Associate Director des NTP, John R. Bucher, sagte an der Pressekonferenz dazu: „the results from our studies are far from definitive at this point“.⁶

Wünschenswert wäre, wenn die Studie repliziert werden könnte, etwa um die überraschenden Beobachtungen bei den Kontrollen (kürzere Überlebensraten, keine Tumore) zu verifizieren. Es muss leider angenommen werden, dass eine solche Replikation, nicht zuletzt aufgrund der hohen Kosten, ausbleiben wird. Die Frage nach der Validität der gefundenen Effekte könnte dadurch unbeantwortet bleiben.⁷

Gesundheitspolitisch: Die Studie dürfte in der Öffentlichkeit Beachtung finden. Die Frage, was die Resultate für den Menschen bedeuten, wird aller Voraussicht nach zentral sein. Folgende Dinge können in diesem Zusammenhang gesagt werden:

⁴ Die Mäusedaten sind noch nicht publiziert. Die Vorbemerkung im Bericht kann in diese Richtung interpretiert werden, und auch gut unterrichtete Kreise portieren diesen Befund.

⁵ Wir sind u.a. vor diesem Hintergrund gespannt auf die Nachfolgepublikationen mit den organspezifischen Expositionsdaten der Ratten und Mäuse.

⁶ <http://www.niehs.nih.gov/news/newsroom/releases/2016/may27/index.cfm>

⁷ Offenbar wurde inzwischen das Equipment abgebaut, was eine Replikation noch unwahrscheinlicher macht.



- (1) Es handelt sich um eine Tierstudie zu kanzerogenen Wirkungen. Die primäre Frage bei solchen Studien ist, ob es Wirkungen gibt oder nicht. Wissenschaftlich geht es nicht um die Bedeutung der Befunde oder das allfällige Risikopotenzial für den Menschen. Deshalb kann man festhalten:
- (2) Relevanz der Effekte: aus den vorliegenden Resultaten kann nicht auf ein mögliches Krebsrisiko beim Menschen geschlossen werden. Dazu müssen erstens die Ergebnisse auf ihre Robustheit hin geprüft und zweitens die biologischen Wirkungen für eine Verallgemeinerung auf den Menschen interpretierbar sein, etwa: weshalb die Effekte geschlechtsspezifisch und mutmasslich auch art- und gewebespezifisch sind. Voreilige Schlüsse sind fehl am Platz.
- (3) Relevanz der Dosis: Die Expositionsbedingungen in dieser Tierstudie sind nicht vergleichbar mit Alltagsbelastungen des Menschen. Die verwendeten Expositionen liegen fast ausnahmslos über den Grenzwerten. Betreffend Ganzkörperbefeldung liegen sie mit 1.5, 3 und 6 W/kg massiv darüber (Grenzwert für die Bevölkerung: 0.08 W/kg). Betreffend Teilkörperbelastung liegen zwei von drei Bedingungen über dem maximal zulässigen SAR-Wert (2 W/kg). Gemäss Dosimetrie der Projektbearbeiter bewirkt eine Gesamtkörperexposition der Ratte von 1.5 W/kg eine Belastung des Rattengehirns die vergleichbar ist mit der *maximal* zulässigen Belastung des menschlichen Gehirns durch ein Mobiltelefon (2 W/kg). Die *durchschnittliche* Alltagsexposition eines GSM-Handy's liegt im Bereich von wenigen mW/kg⁸, ist also gegen 1000 mal tiefer als die im Experiment verwendete niedrigste Exposition.
- (4) Relevanz der Statistik: falls sich die Effekte als ursächlich, eine Verallgemeinerung auf den Menschen als valide und die biologisch wirksame Exposition als für die Bevölkerung relevant erweisen sollten, wären die Befunde gesundheitspolitisch gewichtig: auch eine geringe Risikoerhöhung, wie hier gegeben, würde wegen der fast 100%igen Nutzung der Mobiltelefone in der Gesellschaft bedeutsam sein.
- (5) Relevanz für die Risikobewertung: Die IARC hat hochfrequente elektromagnetische Felder als möglicherweise kanzerogen bezeichnet. Die Zuordnung basiert auf der Einschätzung, dass aus epidemiologischen und aus Tierstudien limitierte Hinweise auf kanzerogene Wirkungen vorliegen. Es ist aus unserer Sicht eher unwahrscheinlich dass / zumindest unklar ob die hier kommentierte Studie die Kraft hat / haben wird, die Evidenz aus Tierstudien von „limited“ auf „sufficient“ (siehe Anhang 2.1) anzuheben und damit eventuell die Gesamteinschätzung der Kanzerogenität von Hochfrequenzfeldern für den Menschen – ceteris paribus – von 2B zu 2A zu verschieben (siehe Anhang 2.2).

Gesamtbewertung: (i) Die Publizierten Teilbefunde der wichtigen und gewichtigen NTP-Studie sind für die wissenschaftliche Diskussion bedeutsam. Sie sind allerdings erst provisorischer Natur und bedürfen der fachlichen Prüfung, idealerweise der Replikation. Sie können die Fachdebatte und die Forschung beleben und beeinflussen: manche älteren Arbeiten werden u.U. in einem neuen Licht gelesen und interpretiert und es sollte aufgrund dieser Studie in Zukunft verstärkt und gezielter Wirkungsfragen nachgegangen werden. Das ist angesichts der unklaren wissenschaftlichen Situation, der weltweiten Nutzung des Mobilfunks und der Sorgen von Teilen der Bevölkerung wegen möglichen

⁸ Roser, K., Schoeni, A., Bürgi, A., Rösli, M. (2015): Development of an RF-EMF Exposure Surrogate for Epidemiologic Research. Int. J. Environ. Res. Public Health, 12, 5634-5656.



gesundheitlichen Risiken angezeigt. (ii) Nach einer ersten und provisorischen Lesung scheint es eher unwahrscheinlich, dass die publizierten Teilresultate die bestehende wissenschaftliche Risikobewertung der WHO qualitativ verändern können. (iii) Für die gesellschaftliche Diskussion sind die Resultate nicht unmittelbar bedeutsam, denn eine Verallgemeinerung auf den Menschen oder Schlussfolgerungen hinsichtlich Grenzwerten sind nicht möglich und wären zum gegenwärtigen Zeitpunkt voreilig.

Anhang 1: NTP's Levels of Evidence for Evaluating Reproductive System Toxicity⁹

- **Clear evidence of reproductive toxicity** is demonstrated by a dose-related effect on fertility or fecundity, or by changes in multiple interrelated reproductive parameters of sufficient magnitude that by weight of evidence implies a compromise in reproductive function.
- **Some evidence of reproductive toxicity** is demonstrated by effects on reproductive parameters, the net impact of which is judged by weight of evidence to have potential to compromise reproductive function. Relative to clear evidence of reproductive toxicity, such effects would be characterized by greater uncertainties or weaker relationships with regard to dose, severity, magnitude, incidence, persistence and/or decreased concordance among affected endpoints.
- **Equivocal evidence of reproductive toxicity** is demonstrated by marginal or discordant effects on reproductive parameters that may or may not be related to the test article.
- **No evidence of reproductive toxicity** is demonstrated by data from a study with appropriate experimental design and conduct that are interpreted as showing no biologically relevant effects on reproductive parameters that are related to the test article.
- **Inadequate study of reproductive toxicity** is demonstrated by a study that, because of major design or performance flaws, cannot be used to determine the occurrence of reproductive toxicity.

Anhang 2: IARC classification of environmental agents

2.1 Beschreibung der Evidenz-Kategorien „limitiert“ und „sufficient“ bei Tierstudien¹⁰

Limited evidence of carcinogenicity:
The data suggest a carcinogenic effect but are limited for making a definitive evaluation because, e.g. (a) the evidence of carcinogenicity is restricted to a single experiment; (b) there are unresolved questions regarding the adequacy of the design, conduct or interpretation of the studies; (c) the agent increases the incidence only of benign neoplasms or lesions of uncertain neoplastic potential; or (d) the evidence of carcinogenicity is restricted to studies that demonstrate only promoting activity in a narrow range of tissues or organs.

Sufficient evidence of carcinogenicity: The Working Group considers that a causal relationship has been established between the agent and an increased incidence of malignant neoplasms or of an appropriate combination of benign and malignant neoplasms in (a) two or more species of animals or (b) two or more independent studies in one species carried out at different times or in different laboratories or under different protocols. An increased incidence of tumours in both sexes of a single species in a well conducted study, ideally conducted under Good Laboratory Practices, can also provide *sufficient evidence*.

A single study in one species and sex might be considered to provide *sufficient evidence of carcinogenicity* when malignant neoplasms occur to an unusual degree with regard to incidence, site, type of tumour or age at onset, or when there are strong findings of tumours at multiple sites.

2.2 Klassifikationsschema der IARC für Evidenz aus Human- und Tierstudien¹¹

RF EXPOSURE		HUMAN EVIDENCE			
		Sufficient	Limited	Inadequate	Lack of Evidence
ANIMAL EVIDENCE	Sufficient	Group 1	Group 2-A	Group 2-B	Group 3
	Limited		Group 2-B	Group 3	
	Inadequate				
	Lack of Evidence	Group 4			

⁹ https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/test_info/09_3566_ntp_reprotox_r5_508.pdf

¹⁰ IARC (2013): Non-Ionizing Radiation, Part 2: Radiofrequency Electromagnetic Fields. EHC vol 102. IARC, Lyon, p.28.

¹¹ Vijayalaxmi, Scarfi, M.R. (2014): International and National Expert Group Evaluations: Biological/Health Effects of Radiofrequency Fields. Int. J. Environ. Res. Public Health, 11(9), 9376-9408.